

000777973

WPI Acc No: 1971-19620S/197111

Benzimidazoles prep, pharmaceuticals

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicant No	Kind	Date	Week
JP 71009580	B			197111	B	

Priority Applications (No Type Date): JP 6757466 A 19670907

Abstract (Basic): JP 71009580 B

Benzimidazole derivs. of formula:- (where A is lower alkylene; R1 and R2 and adjacent N-atom are morpholine, pyrrolidine, piperidine or piperazine which are opt. subst. by lower alkyl, HO-lower alkyl or halophenyl R3 is H, halogen, lower alkoxy; R4 and R5 are H, OH, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, lower alkynyloxy or a residue -(O-A')^mN(R6)(R7) where R6 and R7 are each lower alkyl or together with adjacent N-atom are morpholine; A' is lower alkylene; m is 0 or 1) are prep'd. by reacting a cpd. (II) with a cpd (III) (where X is H, OH, halogen, alkoxy carbonyloxy or aralkyloxycarbonyloxy). Cpd. (I) have CNS depressant, stimulating, vasodilating, analgesic and antiinflammatory activities.

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-000/00; C07D-000/00

①Int.C.I. ②日本分類
C 07 d 16 E 363
A 61 k 16 E 38
16 E 431 1
16 E 451 1
16 E 462
30 B 4
30 B 53

日本国特許庁

①特許出願公告

昭46-9580

⑩特許公報

④公告 昭和46年(1971)3月11日

発明の数 1

(全5頁)

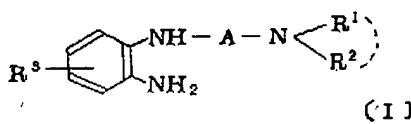
2

④ベンズイミダゾール化合物の製造法

①特 願 昭42-57466
②出 願 昭42(1967)9月7日
③発明者 長谷川元
武蔵野市中町2の25の6
同 丸山裕
東京都杉並区和田2の35の7
④出願人 吉富製薬株式会社
大阪市東区平野町3の35
代理人 弁理士 高宮城勝

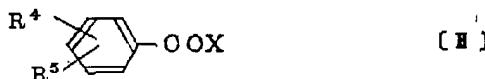
発明の詳細な説明

本発明は一般式

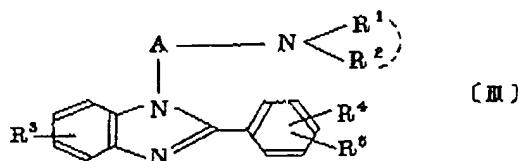


(I)

で表わされる化合物と一般式



(II)

で表わされる化合物とを縮合・閉環反応させるこ
とを特徴とする一般式

(III)

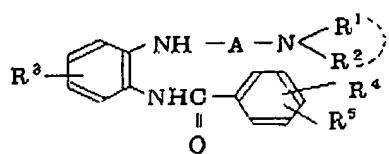
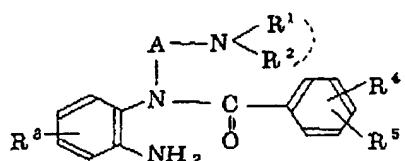
で表わされるベンズイミダゾール化合物の製造法
に関する。上記各式中Aは低級アルキレン基(たとえばエチレン、プロピレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、テトラメチレンなど)を、R¹、R²は互に連結して隣接する窒素原子と共に異項環

(モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンで、これらの異項環にはさらにメチル、エチルなどの低級アルキル基、ヒドロキシエチルなどのヒドロキシ低級アルキル基またはハロフェニルが置換分として存在してもよい)を形成する基を、R³は水素、ハロゲン(フッ素、塩素、ヨウ素)または低級アルコキシ基(たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)を、R⁴、R⁵は同一または異なる水素、水酸基、ハロゲン、低級アルコキシ基、低級アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど)、低級アルケニルオキシ基(たとえばアリルオキシなど)、低級アルキニルオキシ基(たとえばプロパルギルオキシなど)または式
15 - (O-A')_m-N(R⁶)(R⁷)の基[式中R⁶、R⁷はそれぞれ低級アルキル基またはR⁶、R⁷が互に連
続してメチレンジオキシ基を示し、Xは水素、水
酸基、ハロゲン、アルコキシカルボニルオキシま
たはアラルキルオキシカルボニルオキシ(たとえ
ばエトキシカルボニルオキシ、第3級ブトキシカル
ボニルオキシ、ベンジルオキシカルボニルオキ
シなど)を表わす。

本発明の縮合・閉環反応は一般式(I)および
(II)の化合物を、たとえば水、アルコール類、
芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類などの
溶媒中で、あるいは溶媒の不存在下に、必要によ
り脱酸剤、縮合剤、縮合助剤の存在下にまたは酸
化的条件下に、また必要により加熱することによ
り行なわれる。とりわけ好ましい本発明の実施態
様としては、①Xが水素の場合には、一般式(I)
の化合物と一般式(II)の化合物またはその酸性
亜硫酸ナトリウム付加体と溶媒中で、直接、または
酢酸第二銅、四酢酸鉛、空気-パラジウム・炭
素などを加えて酸化的条件をつくり、反応させ、
反応促進のため溶媒の沸点に加熱する実施法、②

3

Xが水素以外の場合には、一般式〔I〕および〔II〕の化合物を、溶媒中で、ピリジン、トリエチルアミン、ジエチルアニリン、クロル炭酸アルキル、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱酸剤、縮合剤および縮合助剤の存在下に反応させ、5中間体



(式中各記号は前記と同意義)

を生成させ、ついで所望により溶媒を留去後に加熱して脱水閉環する実施法などがある。

かくして得られる一般式〔III〕の化合物は塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、磷酸などの無機酸または酢酸、ソニウ酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、サリチル酸、安息香酸、ナフトエ酸などの有機酸塩と付加塩を形成させることができ。25

本発明の目的化合物は中枢抑制作用、興奮作用、鎮痛作用、抗炎症作用、血管拡張作用などの薬理作用を示し、医薬として有用である。

実施例 1

2-〔(3-モルホリノプロビル)アミノ〕アニリン20gをイソプロパノール200mlに溶かし、これにベンズアルデヒドの酸性亜硫酸付加物25gを加え、かきませながら6時間還流させる。

反応混合物を水500mlに注ぎ、クロロホルムで35抽出する。抽出層を水洗、乾燥後濃縮する。残留する油状物にイソプロパノール100mlを加えて溶かし、これに濃塩酸20mlを加えて塩酸塩とする。結晶をイソプロパノールから再結晶すると、融点264~266℃の1-〔3-モルホリノブ40ロビル〕-2-フェニルベンズイミダゾール・2-塩酸塩・1/2水和物15.3gが得られる。

元素分析 C₂₀H₂₃ON₃·2HCl·1/2H₂O

C% H%

計算値 57.48 68.7

4

実験値 56.70 6.69

実施例 2

無水亜硫酸ナトリウム7gに水20mlを加えて溶かし、これにピペロナール7.5gのイソプロパノール100ml溶液を一挙に加え、激しくかきまぜると、ピペロナールの亜硫酸付加物を析出してペースト状となる。これに2-〔(3-ビペリジノプロビル)アミノ〕アニリン9gのイソプロパノール70ml溶液を加え、かきませながら4時間還流させる。以下実施例1と同様に処理すると、融点243~245℃の1-〔3-ビペリジノプロビル〕-2-〔3-4-メチレンジオキシフェニル〕ベンズイミダゾール・2塩酸塩・4 $\frac{1}{2}$ 水和物15.4gが得られる。

元素分析 C₂₂H₂₅O₂N₃·2HCl·4 $\frac{1}{2}$ H₂O

C% H%

計算値 52.69 7.23

実測値 52.55 6.68

実施例 3

20 ピペロナール5g、2-〔3-(4-0-クロロフェニル)-1-ビペラジニル〕プロビルアミノ〕アニリン30g、10%パラジウム・炭素15gおよびベンゼン300mlの混液に、空気導入管より空気を吹き込みながら4時間還流させる。反応後、触媒を濾去し、ベンゼン層を酸性亜硫酸ナトリウム飽和水溶液、ついで水で洗い、乾燥後濃縮すると、油状残渣が得られる。エタノール300mlを加えて溶かし、これに濃塩酸21mlを加えると結晶化する。エタノールから再結晶すると、融点162~164℃の1-〔3-(4-0-クロロフェニル)-1-ビペラジニル〕プロビル〕-2-〔3-4-メチレンジオキシフェニル〕ベンズイミダゾール・2塩酸塩8.8gが得られる。

元素分析 C₂₆H₂₇O₂N₄C₆·2HCl

C% H% N%

計算値 58.27 5.45 10.46

実測値 57.98 5.18 10.02

実施例 4

アニスアルデヒド8g、2-〔3-(2-メチルビペリジノ)プロビルアミノ〕アニリン10.6gおよびエタノール300mlの混液をかきませながら2時間還流させ、ついでこれに酢酸第二錫25gの水250ml溶液を滴下する。さらに1時間還流した後、硫化水素ガスを吹き込み飽和させ45る。硫化物を濾去し、濾液に活性炭を加か煮沸す

る。硫化水素を追出した後、活性炭を濾去し、エタノールを留去する。残留油状物を減圧蒸留すると、沸点221~228°C/0.07~0.09mmHgの1-[3-(2-メチルピベリジノ)プロピル]-2-(p-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール116gが得られる。

元素分析 C₂₃H₂₉N₃O

	C%	H%	N%
計算値	75.99	8.04	11.56
実測値	75.97	7.75	11.29

実施例 5

2-[3-(4-メチル-1-ビペラジニル)-2-メチルプロピルアミノ]アニリン13gを乾燥クロロホルム150mlに溶かし、かきまぜながら塩化ベンゾイル8gのクロロホルム75ml溶液を0°C以下で加える。一夜放置後、クロロホルム溶液を水酸化ナトリウム水溶液ついで水で洗い、乾燥後濃縮する。残留する油状物を減圧下に140°Cで4時間さらに220°Cで1時間加熱する。ついで減圧蒸留すると、沸点196~198°C/0.220mmHgの1-[3-(4-メチル-1-ビペラジニル)-2-メチルプロピル]-2-フェニルベンズイミダゾール108gが得られる。

元素分析 C₁₅H₂₆N₄

	C%	H%	N%
計算値	68.66	9.99	21.35
実測値	68.29	10.31	21.80

実施例 6

0-クロロ安息香酸16g、トリエチルアミン13gのクロロホルム100ml溶液に、クロロ炭酸エチル13.5gのクロロホルム60ml溶液を冷却下に加え、2時間室温でかきまぜる。これに2-[3-モルホリノプロピル]アミノ]-4-クロロアニリン27gのクロロホルム50ml溶液を5°C以下で滴下し、室温で一夜放置する。クロロホルム層を水洗、乾燥後、クロロホルムを留去する。以下実施例5と同様に処理すると、沸点233~241°C/0.17mmHgの1-(3-モルホリノプロピル)-2-(0-クロロフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール21gが得られる。

元素分析 C₂₀H₂₁ON₃Cl₂

	C%	H%	N%
計算値	61.54	5.42	10.77
実測値	60.98	5.75	10.96

実施例 7

アニス酸9g、2-[3-(2-メチルピベリジノ)プロピルアミノ]アニリン10gおよびピリジン80mlの混液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド11gのピリジン50ml溶液を冷却下に加え、室温で2時間ついで6時間遅流させる。ピリジンを減圧下に留去し、残留する油状物に1規定塩酸200mlを加え、加熱後、脱色炭を加えて濾過する。脱色炭を熱1規定塩酸100mlと水100mlで洗い、濾液、洗液を合せ、これをアルカリ性とし、分離する油状物をクロロホルムで抽出し、クロロホルムを留去後、減圧蒸留すると、沸点218~223°C/0.04mmHgの1-[3-(2-メチルピベリジノ)プロピル]-2-(p-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール7.3gが得られる。

本品の赤外吸収スペクトルは実施例4で得られた化合物のそれと一致した。

本発明の方法によるとさらにつとえば次の化合物が得られる。

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(p-メトキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2塩酸塩
融点: 113~116°C

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(m-メトキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2塩酸塩・1½水和物
融点: 228~230°C

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(m-メトキシ-p-エトキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2塩酸塩・1½水和物
融点: 234~236°C

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(m-メトキシ-p-アリルオキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2塩酸塩・2水和物
融点: 154~158°C

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2塩酸塩・2½水和物
融点: 134~138°C

1-(3-(4-メチル-1-ビペラジニル)プロピル)-2-フェニルベンズイミダゾール・3塩酸塩・3水和物
融点: 252~254°C

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(m-メトキシ-p-アリルオキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2塩酸塩・1½水和物
融点: 210~212°C

7

1-(3-ビペリジノプロピル)-2-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3塩酸塩・3 $\frac{1}{2}$ 水和物
融点: 230℃

1-(3-モルホリノ-2-メチルプロピル)-2-(p-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール
沸点: 217~230℃/0.15~0.20mmHg

1-[4-(4-メチル-1-ビペラジニル)ブチル]-2-(3,4-メチレンオレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール・2マレイン酸塩
融点: 85~88℃

1-(3-ビペリジノ-2-メチルプロピル)-2-(m-メトキシ-p-アリルオキシフェニル)ベンズイミダゾール・1 $\frac{1}{2}$ マレイン酸塩
融点: 102~106℃

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(p-メトキシフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール
沸点: 200~210℃/0.09mmHg

1-(2-ビペリジノエチル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール
沸点: 187~198℃/0.1mmHg

1-(2-モルホリノ-1-メチルエチル)-2-(p-トリル)ベンズイミダゾール・2塩酸塩
融点: 20.9~21.2℃

1-(3-モルホリノプロピル)-2-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3塩酸塩・3水和物
融点: 127~130℃

1-(3-ビペリジノプロピル)-2-(4-プロパルギルオキシフェニル)ベンズイミダゾール・2塩酸塩・2 $\frac{1}{2}$ 水和物
融点: 107~110℃

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(p-クロロフェニル)ベンズイミダゾール・2塩酸塩・2水和物
融点: 118~120℃

1-(3-ビペリジノプロピル)-2-(p-エチルフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール
沸点: 223~231℃/0.09mmHg

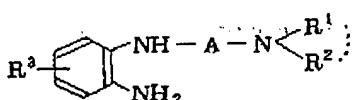
1-(3-モルホリノプロピル)-2-(p-ヒドロキシフェニル)ベンズイミダゾール
融点: 83~87℃

8

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(p-ジメチルアミノフェニル)ベンズイミダゾール・3塩酸塩・1 $\frac{1}{2}$ 水和物
融点: 172~174℃1-(3-ビペリジノプロピル)-2-フェニルベンズイミダゾール
沸点: 186~195/0.17mmHg1-[3-(4-2-ヒドロキシエチル-1-ビペラジニル)プロピル]-2-フェニルベンズイミダゾール・3塩酸塩・1水和物
融点: 81~85℃1-(3-モルホリノプロピル)-2-(p-メトキシ-p-アリルオキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 $\frac{1}{2}$ マレイン酸塩
融点: 100~102℃1-(3-モルホリノプロピル)-2-(p-メトキシ-p-アリルオキシフェニル)ベンズイミダゾール・3塩酸塩・4水和物
融点: 107~111℃1-(2-ビペリジノ-1-メチルエチル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール・1 $\frac{1}{2}$ マレイン酸塩
融点: 98~104℃

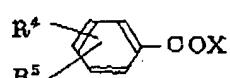
25 特許請求の範囲

1 一般式



30

(式中Aは低級アルキレン基を、R¹、R²は互いに連結して隣接する窒素原子と共にモルホリノ環、ピロリジン環、ピペリジン環またはピペラジン環(これらの異頂環さらに低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基またはハロフェニル基を置換基として有していてもよい)を形成する基を、R³は水素、ハロゲン、低級アルコキシ基を示す。)で表わされる化合物と一般式



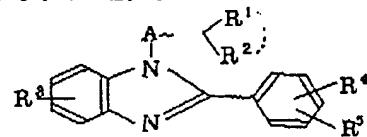
(式中R⁴、R⁵は同一または異なる水素、水酸基、ハロゲン、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルケニルオキシ基、低級アルキニルオ

9

キシ基または式—(O—A')_mN(R⁶),(R⁷)₅の基(R⁶,R⁷はそれぞれ低級アルキルまたはR⁶,R⁷は互いに連結して隣接する窒素原子と共にモルホリン環を形成する基を、A'は低級アルキレン基を、mは0または1を示す。)あるいはR⁴,R⁵が互いに連結してメチレンジオキシ基を示し、Xは水素、水酸基、ハロゲン、アルコキシカルボニルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。)

10

で表わされる化合物を縮合・閉環反応させることを特徴とする一般式



[式中各記号は前記と同意義]
で表わされるベンゾイミダゾール化合物の製造法。